Atualização

www.e-oftalmo.cbo.com.br

doi> http://dx.doi.org/10.17545/e-oftalmo.cbo/2017.80

O uso terapêutico do colírio de atropina para retardar a progressão de miopia em crianças é reconhecido cientificamente e possui eficácia comprovada?

Is therapeutic use of atropine eye drops to slow myopia progression in children scientifically recognized and is it proven to be effective?

¿El uso terapéutico del colirio de atropina para retardar la progresión de miopía en niños está reconocido científicamente y posee eficacia comprobada?

Milton Ruiz Alves. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. miltonruizcbo@gmail.com
Nicolas Chiu Ogassavara. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. nicolaschog@gmail.com
Gustavo Victor. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil gustavo.victor@eyeclinic.com.br

RESUMO

A prevalência da miopia vem aumentando significativamente em todo o mundo ao longo das últimas décadas e é hoje uma das principais causas de deficiência visual, globalmente. Para enfrentar esse grave e relevante problema de saúde pública, a comunidade oftalmológica conta hoje com o uso do colírio de atropina na concentração de 0,01% (1 gota diária). Esse regime terapêutico parece oferecer uma relação custo/benefício apropriada, representada pela significativa redução de 50% na taxa anual de progressão da miopia em crianças, sem desencadear efeitos adversos clinicamente significantes. O uso terapêutico do colírio de atropina para retardar a progressão de miopia em crianças é reconhecido cientificamente e possui eficácia comprovada.

ABSTRACT

The prevalence of myopia worldwide has been increasing significantly over the past decades, and it is currently a leading cause of visual impairment worldwide. This severe and significant public health problem has been addressed at the community level with the use of atropine eye drops at a concentration of 0.01% (one drop daily). This regimen appears to offer an appropriate balance between costs and benefits, indicated by a 50% reduction in the annual myopia progression rate in children without resulting in clinically significant adverse effects. The therapeutic use of atropine eye drops to slow myopia progression in children is scientifically recognized and it has been proven to be effective.

RESUMEN

La superioridad de la miopía viene aumentando significativamente en todo el mundo a lo largo de las últimas décadas y es hoy una de las principales causas de deficiencia visual en todo el mundo. Para enfrentarse a ese grave y relevante problema de salud pública, la comunidad oftalmológica cuenta hoy con el uso del colirio de atropina en la concentración del 0,01% (1 gota diaria). Ese régimen terapéutico parece ofrecer una relación costo-beneficio apropiada, representada por la significativa reducción del 50% en la tasa anual de progresión de la miopía en niños, sin desencadenar efectos adversos clínicamente significantes. El uso terapéutico del colirio de atropina para retardar la progresión de miopía en niños está reconocido científicamente y posee eficacia comprobada.

Palavras-Chave:
Miopia;
Criança;
Epidemiologia;
Atropina;
Miopia/Complicações

Keywords:
Myopia;
Child;
Epidemiology;
Atropine;
Myopia/Complications

Palabras Clave:
Miopía;
Niño;
Epidemiología;
Atropina;
Miopía/Complicaciones

Fonte de financiamento: declaram não haver.
Parecer CEP: não se aplica.
Conflito de interesses: declaram não haver.
Recebido em: 16/12/2016
Aprovado em: 16/12/2016
Publicado em: 31/03/2017

Como citar: Alves MR, Ogassavara NC, Victor G. O uso terapêutico do colírio de atropina para retardar a progressão de miopia em crianças é reconhecido cientificamente e possui eficácia comprovada? e-Oftalmo.CBO: Rev Dig Oftalmol. 2017;3(1):1-7. http://dx.doi.org/10.17545/e-oftalmo.cbo/2017.80

1. A miopia é um problema grave de saúde pública

Globalmente, a miopia é a causa principal de perda visual para longe [1,2,3,4]. Em 2010, a miopia afetava 1,4 bilhões de pessoas ou 27% da população mundial [3]. Como o número de pessoas com miopia deve continuar aumentando, tanto em número absoluto como em porcentagem da população, estima-se que 2,5 bilhões de pessoas serão afetadas por miopia, em 2020 [4].

Entre adolescentes e adultos jovens da Coreia, Taiwan e China, a prevalência da miopia está entre 84% e 97% [5,6,7]. Ao contrário da população ocidental em que a prevalência de miopia é baixa (menor que 5%) em crianças com 8 anos de idade ou menos, em crianças asiáticas há uma prevalência significativamente mais alta de miopia afetando entre 9% e 15% das crianças pré-escolares; 24,7% das crianças com 7 anos de idade; 31,3% das crianças com 8 anos de idade e 49,7% dos escolares com 9 anos de idade, em Singapura [8,9]. Nos escolares com 12 anos de idade, a prevalência de miopia é 62% em Singapura e 49,7% em Guangzhou, China, comparada com 20% nos Estados Unidos da América (EUA); 11,9% na Austrália; 9,7% em áreas urbanas da Índia e 16,5% no Nepal [8].

Nesse notável aumento de prevalência da miopia em todo o mundo evidenciam-se associações da miopia com uma série de fatores ambientais e características comportamentais [10,11] apontando para uma forte influência ambiental. No entanto, também, a forte associação de miopia com história parental [12] e os achados de hereditariedade nas formas não sindrômicas de miopia, especialmente nas altas miopias (-5,00 D ou mais), consistentemente, indicam que mais da metade da variabilidade do erro refrativo dentro de populações é determinada por fatores genéticos [13,14,15,16]. Considere-se, ainda, que os estudos da Genome-Wide Association (GWAS) identificaram mais de 20 loci associados com miopia e os seus resultados, preliminarmente, sugerem que genes associados com erros refrativos podem ser enriquecidos significantemente por modificações do peso corporal e por alterações dos metabolismos de insulina e de ácidos graxos que poderiam influenciar mecanismos de regulação de crescimento e de neurotransmissão [17].

Existem evidências de que esse crescimento global da prevalência é acompanhado pelo aumento da intensidade da miopia [5]. Vitale e colaboradores [18], nos EUA, encontraram que a prevalência da miopia moderada (entre –2,00 D e –7,90 D), praticamente dobrou (foi de 11,4%, em 1971-1972, para 22,4%, em 1999-2000) e a prevalência de alta miopia (mais alta que -8.00 D), aumentou oito vezes durante o mesmo período (foi de 0,2% a 1,6%). A prevalência global da alta miopia (mais alta que -5,00D) era de 2,9% (224 milhões de pessoas) em 2010 [5].

A alta miopia (mais alta que –6,00 D e comprimento axial igual ou maior que 26 mm) está associada com aumento do risco de desenvolvimento de condições que ameaçam a visão, como a degeneração macular miópica, retinosquise, estafiloma posterior, glaucoma, descolamento de retina, e catarata [19,20,21]. A prevalência de perda visual por miopia patológica, nos estudos europeus, está entre 0,1% e 0,5% e, entre 0,2% e 1,4%, nos estudos asiáticos [21]. Yamada e colaboradores, em 2010, em estudo realizado com população japonesa, verificaram que 12,2% da deficiência visual foi causada por miopia patológica [22]. A degeneração macular miópica foi a principal causa de cegueira monocular em Tajimi, Japão [23] e, atualmente, está liderando as novas causas de cegueira em Xangai, China [24]. O risco absoluto de deficiência visual é de 30% nas pessoas com comprimento ocular axial de 26 mm e aumenta até 95% naquelas com comprimento ocular axial de 30 mm ou mais [25,26].

O Brasil, com 201 milhões de habitantes, tem a população míope estimada entre 22 e 72 milhões de indivíduos, e entre 2 e 7 milhões de pessoas com miopia degenerativa [27].

O custo econômico global anual da miopia é estimado em US$268 bilhões [17]. Além do impacto do custo da correção da miopia, há ainda o risco de perda visual por outras doenças oculares mais prevalentes nos míopes, como o glaucoma, catarata e descolamento de retina [19,20,21,22,23,24]. Como parte da estratégia para o enfrentamento desse grave problema de saúde pública, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elegeu a miopia como uma de suas cinco prioridades e a inseriu no programa "Iniciativa Global para eliminação da cegueira evitável" [28].

Sem a adoção de intervenções eficazes para controlar o progresso da miopia, a prevalência da miopia patológica deverá continuar aumentando. Atualmente, sua prevalência global é da ordem de 3% e uma proporção muito alta destas pessoas desenvolverão neovascularização coroidal miópica, que é a causa principal de perda visual progressiva [21]. As opções atuais para o controle da taxa de progressão da miopia podem ser categorizadas em intervenções conservadoras e farmacológicas [29]. Os efeitos dos regimes conservadores, exceto a ortoceratologia, são relativamente pequenos [30]. A intervenção farmacológica tem uma eficácia muito superior, em particular o regime de tratamento com o uso tópico de atropina [31].

2. O uso tópico de atropina para retardar a progressão da miopia em crianças.

Brondstein e colaboradores [32], em 1984, acompanharam por até 9 anos (média de 4 anos e 3 meses) 253 míopes submetidos ao regime de instilação de 1 gota diária de atropina a 1%, com o objetivo de retardar a progressão da miopia. A taxa de progressão da miopia foi comparada com a de um grupo controle composto por 146 míopes. Durante o período de tratamento houve redução da taxa de progressão da miopia. Após a suspensão do tratamento a taxa de progressão da miopia foi similar nos dois grupos. Mas foi somente a partir do estudo ATOM [33], um ensaio clínico randomizado realizado com 400 crianças de etnia asiática que o uso da atropina foi considerado um tratamento efetivo para o retardo da progressão da miopia. Neste estudo de 2 anos de seguimento, os autores encontraram 75% de redução da taxa de progressão da miopia com o uso tópico da atropina a 1% e não relataram efeitos colaterais graves. Uma revisão sistemática da Cochrane [29] sobre estudos de atropina relatou que a taxa de progressão anual da miopia poderia ser reduzida de -0,80 D a – 1,0 D com o uso de atropina a 0,5% e a 1%, respectivamente.

O uso tópico do colírio de atropina tem diminuído a progressão anual da miopia em crianças pela diminuição da taxa do alongamento ocular (comprimento axial) [29,33,34,35,36].

Chia e colaboradores [34] publicaram os resultados de cinco anos de tratamento de crianças com colírio de atropina para o controle da progressão da miopia. No estudo, as crianças usaram a atropina nas concentrações de 0,5%, 0,1%, e 0,01% durante dois anos, e após um ano de washout, voltaram a usar a atropina na concentração de 0,01% por mais dois anos. As crianças tratadas com a atropina nas concentrações de 0,5% e 0,1% apresentaram maior taxa de progressão da miopia no ano de washout (efeito rebote). As crianças que receberam atropina na concentração de 0,01% apresentaram menor efeito rebote durante o ano de washout, e manifestaram eficácia no retardo da progressão da miopia nos dois anos de uso após o ano de washout, com marcada redução dos efeitos adversos que requereram, inclusive, o uso de lentes progressivas fotocromáticas enquanto o tratamento empregava as doses mais altas de atropina (0,5% e 0,1%). As crianças sob atropina a 0,01% apresentaram midríase pupilar mínima (0,8mm), perda de acomodação mínima (2-3D) e não necessitaram de lentes progressivas.

Polling e colaboradores [31], em 2016, publicaram os resultados obtidos de 77 crianças míopes que completaram 1 ano de seguimento sob o regime de tratamento com 1 gota diária de atropina a 0,5%. O estudo mostrou que a atropina a 0,5% pode ser um tratamento eficaz para miopia progressiva num cenário europeu. A taxa de progressão média da miopia antes do ano da intervenção foi −1,0±0.7 D/ano. O uso da atropina a 0,5% reduziu essa taxa de progressão para −0.1 ±0.7D/ano durante o tratamento. Apesar de ter ocorrido alta frequência de eventos adversos (82,9%), a maioria das crianças conseguiu prolongar a terapia para o período de estudo inteiro. Os principais efeitos adversos referidos foram fotofobia (72,4%), problemas com a leitura (37,7%) e cefaleia (22,4%).

Huang e colaboradores [37], em 2016, publicaram metanálise com o objetivo de investigar a eficácia e comparar a efetividade de 16 intervenções no retardo da progressão da miopia em crianças. Os seus principais achados foram os seguintes:

1) Alta dose de atropina (1% e 0,5%), moderada dose de atropina (0,1%), e baixa dose de atropina (0,01%) mostraram efeitos claros no retardo da progressão da miopia (todos estatisticamente significantes); pirenzepina, ortoceratologia, lentes de contato que modificam o defocus periférico, ciclopentolato e lentes oftálmicas bifocais prismáticas mostraram efeitos moderados (todos estatisticamente significantes, exceto para o ciclopentolato e lentes oftálmicas bifocais prismáticas); lentes oftálmicas progressivas, lentes oftálmicas bifocais, lentes oftálmicas que modificam o defocus periférico e mais atividades outdoor, mostraram efeitos fracos (somente lentes oftálmicas progressivas, apresentaram efeito estatisticamente significante); lentes de contato rígidas gas-permeáveis, lentes de contato gelatinosas, lentes oftálmicas hipocorrigidas, e timolol foram ineficazes (todas sem efeito estatiscamente significante).

2) Alta dose de atropina (1% e 0,5%) foi significantemente superior às outras intervenções exceto moderada dose de atropina (0,1%) e baixa dose de atropina (0,01%). Comparações pareadas entre lentes oftálmicas bifocais, ciclopentolato, mais atividades outdoor, ortoceratologia, lentes oftálmicas progressivas, lentes oftálmicas bifocais prismáticas, lentes de contato que modificam o defocus periférico, lentes oftálmicas que modificam o defocus periférico, e pirenzepina, não mostraram diferenças significantes, exceto o benefício da ortoceratologia sobre lentes oftálmicas progressivas. Lentes de contato rígidas gas-permeáveis, lentes de contato gelatinosas, timolol, e lentes oftálmicas hipocorrigidas foram inferiores às outras intervenções, sem diferenças significativas dentro deste grupo.

3) Crianças asiáticas pareceram ter maior benefício do tratamento que crianças brancas, e a maioria das intervenções perdeu efeito a partir do segundo ano.

Para os autores, o uso tópico da atropina é a intervenção farmacológica com maior eficácia comprovada no retardo da progressão da miopia [37]. No entanto, a não prescrição de atropina para miopia progressiva nos países ocidentais ainda é a regra. Razões para isso podem estar nas publicações que apontam uma maior eficácia do tratamento em asiáticos do que em europeus [31]. Ou ainda o receio de complicações graves e irreversíveis após o uso prolongado da atropina, mas isso não é fundamentado pela literatura [31]. Efeitos de longo prazo do uso de atropina foram investigados em estudos realizados com animais e humanos [38,39] e possíveis danos fotoquímicos na retina devido à midríase pupilar mantida por longo período de tempo sob condições de luz do dia também não foram relatados [40,41]. Portanto, o uso diário de atropina parece ser um tratamento seguro, mesmo se usado por vários anos [36,42].

A atropina, um poderoso antagonista não seletivo de receptores muscarínicos presentes no músculo ciliar humano, retina e esclera, é o agente farmacológico mais estudado para o retardo da progressão da miopia [33].

Não está ainda claro como a atropina retarda a progressão da miopia, também não há acordo sobre o local de sua ação [43]. Estudos iniciais sugeriram que o controle ocorreria por efeitos da atropina na acomodação do cristalino, enquanto estudos recentes mostram efeitos da atropina por via não acomodativa na retina e esclera [44,45].

Na retina, as células amácrinas podem expressar receptores muscarínicos na sua membrana celular [46]. A ligação da atropina aos receptores muscarínicos das células amácrinas poderia aumentar a liberação de dopamina, que é um mediador químico inibitório para o crescimento do olho [44]. Na retina de camundongos com miopia induzida, sob a ação da atropina, ocorre redução dos níveis de ácido γ-aminobutírico, que é um neurotransmissor [47]. Outra possibilidade inclui o efeito da atropina na esclera. Os fibroblastos esclerais expressam receptores muscarínicos em suas membranas celulares e a ligação da atropina nesses receptores poderia intervir na remodelação escleral [48]. O efeito da atropina no crescimento ocular provavelmente não é executado por meio de um mecanismo acomodativo, porque o efeito inibitório sobre o crescimento do olho pela atropina também é observado em pintinhos e esses animais ativam o músculo ciliar via receptores nicotínicos ao invés dos receptores muscarínicos [44].

Os estudos atuais têm demonstrado que o uso tópico de atropina a 0,01% (1 gota, 1 vez ao dia) em crianças, é efetivo no retardo da progressão da miopia e é seguro, uma vez que o seu uso nessa concentração praticamente não induz sintomas clínicos [34,37]. Além disso, o uso de baixa dose de atropina (0,01%) não está associado com a magnitude do efeito rebote observado com as altas doses de atropina (1%, 0,5% e 0,1%). Isso faz do uso da baixa dose de atropina (0,01%) uma das estratégias mais eficazes no tratamento do controle da progressão da miopia, embora os seus resultados precisem ser replicados em outras populações. Chia e colaboradores [34] mostraram que depois de cinco anos, as crianças usando baixas doses de atropina em gotas (0,01%) eram as menos míopes quando comparadas com as crianças tratadas com doses mais elevadas; que o uso de 1 gota por dia do colírio de atropina a 0,01% diminuiu a progressão da miopia em 50% em comparação com as crianças não tratadas; que o seu emprego foi seguro o suficiente para ser usado em crianças de 6 a 12 anos, por até cinco anos, embora mais estudos sejam necessários. A atropina (0,01%) causou midríase pupilar mínima (inferior a 1 mm), reduziu a sensibilidade à luz, experimentada em concentrações mais elevadas da droga e não desencadeou dificuldade de visão de perto, dispensando o uso de lentes progressivas.

No Brasil, o uso da atropina para o retardo da progressão da miopia é off-label, portanto, todas as crianças a serem tratadas devem primeiramente fazer parte de estudo clínico com protocolo aprovado por comissão de ética. Os pais ou responsáveis pela criança deverão dar o "consentimento informado".

REFERÊNCIAS

1. ↲ Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti S, PokharelGP. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. Bull World Health Organ. 2008;86(1):63-70. http://dx.doi.org/10.2471/BLT.07.041210

2. ↲ Ventura LMVO, Carvalho KM, Alves MR, Resnikoff S. Estimativa global da baixa visão por erro refracional não corrigido. In: Alves MR, Nishi M, Carvalho KM, Ventura LMVO, Schellini SA, Kara-José N, editores. Refração ocular: uma necessidade social. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2014. p. 3-17.

3. ↲ ↲ Holden BA, Wilson DA, Jong M, Sankaridurg P, Fricke TR, Smith III EL, Resnikoff S. Myopia: a growing global problem with sight-threatening complications. CommEyeHealth [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2017 Feb 27];28(90):[aproximadamente 35 p.]. Disponivel em: http://europepmc.org/articles/pmc4675264

4. ↲ ↲ Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. The Lancet 2012;379(9827):1739-48. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60272-4

5. ↲ ↲ ↲ Lin LLK, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ. Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000. Ann AcadMed Singapore [periódico na Internet]. 2004 [acesso em 2017 Feb 27];33(1):27-33. Disponível em: http://annals.edu.sg/pdf200401/V33N1p27.pdf

6. ↲ Wang TJ, Chiang TH, Wang TH, Lin LLK and Shih YF. Changes of the ocular refraction among freshmen in National Taiwan University between 1988 and 2005. Eye 2009;23:1168-9. http://dx.doi.org/10.1038/eye.2008.184

7. ↲ Jung SK, Lee JH, Kakizaki H and Jee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:5579-83. http://dx.doi.org/doi:10.1167/iovs.12-10106

8. ↲ ↲ World Society of Paediatric Ophthalmology & Strabismus. Myopia consensus statement [homepage na Internet, 3 p., acesso em 2017 Feb 27]. Disponível em: http://wspos.org/wp-content/uploads/2016/04/WSPOS_Consensus-Statement_Myopia.pdf

9. ↲ Saw SM, Tong L, Chua WH, Chia KS, Koh D, Tan DT et al. Incidence and progression of myopia in Singaporean school children. Invest Ophthalmol Vis Sci.2005;46(1):51-7. http://dx.doi.org/10.1167/iovs.04-0565

10. ↲ Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Seah SKL. Education, socioeconomic status, and ocular dimensions in chinese adults: the TanjongPagar Survey. Br J Ophthalmol. 2002;86(9):963-8. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.86.9.963

11. ↲ Rahi JS, Cumberland PM, Peckham CS. Myopia over the lifecourse: prevalence and early life influences in the 1958 British birth cohort. Ophthalmology 2011;118(5):797-804. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.09.025

12. ↲ Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Zadnik K. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(8):3524-32. http://dx.doi.org/10.1167/iovs.06-1118

13. ↲ Lopes MC, Andrew T, Carbonaro F, Spector TD, Hammond CJ. Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(1):126-31. http://dx.doi.org/10.1167/iovs.08-2385

14. ↲ Li YJ, Goh L, Khor CC, et al. Genome-wide association studies reveal genetic variants in CTNND2 for high myopia in Singapore Chinese. Ophthalmology 2011;118(2):368-75. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.06.016

15. ↲ Zhang Q, Guo X, Xiao X, Jia X, Li S, Hejtmancik JF. A new locus for autosomal dominant high myopia maps to 4q22-q27 between D4S1578 and D4S1612. Mol Vis. 2005;11:554-60. Disponível em: http://www.molvis.org/molvis/v11/a65/v11a65-zhang.pdf

16. ↲ Yi Shi, Jia Qu, Dingding Zhang, Peiquan Zhao, Qingjiong Zhang, Pancy Oi Sin Tam, Liangdan Sun, Xianbo Zuo, Xiangtian Zhou, Xueshan Xiao, Jianbin Hu, Yuanfeng Li, Li Cai, Xiaoqi Liu, Fang Lu, Shihuang Liao, Bin Chen, Fei He, Bo Gong, He Lin, Shi Ma, Jing Cheng, Jie Zhang, Yiye Chen, Fuxin Zhao, Xian Yang, Yuhong Chen, Charles Yang, Dennis Shun Chiu Lam, Xi Li, Fanjun Shi, Zhengzheng Wu, Ying Lin, Jiyun Yang, Shiqiang Li, Yunqing Ren, Anquan Xue, Yingchuan Fan, Dean Li, Chi Pui Pang, Xuejun Zhang, Zhenglin Yang. Genetic variants at 13q12.12 are associated with high myopia in the Han Chinese population. Am J Hum Genet. 2011;88(6):805-13. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.04.022

17. ↲ Hysi PG, Wojciechowski R, Rahi JS, Hammond CJ. Genome-Wide Association Studies of Refractive Error and Myopia, lessons learned, and implications for the future. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(5):3344-51. http://dx.doi.org/10.1167/iovs.14-14149

18. ↲ Vitale S, Sperduto RD and Ferris III FL. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. Arch Ophthalmol. 2009;127(12):1632-9. http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.303

19. ↲ Pan CW, Ramamurthy D, Saw SM. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. Ophthalmic Physiol Opt. 2012;32(1):3-16. http://dx.doi.org/10.1111/j.1475-1313.2011.00884.x

20. ↲ ↲ Pan CW, Saw SM, Wong TY. Epidemiology of myopia. In: Spaide RF, Ohno-Matsui K, Yannuzzi LA, editors. Pathologic myopia. New York: Springer Science and Business Media; 2014. p. 25-38.

21. ↲ ↲ ↲ ↲ Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. Am J Ophthalmol. 2014;157(1),9-25. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.08.010

22. Yamada M, Hiratsuka Y, Roberts CB, Pezzullo ML, Yates K, Takano S. Prevalence of visual impairment in the adult japanese population by cause and severity and future projections. OphthalEpidemiol. 2010;17(1):50-7. http://dx.doi.org/10.3109/09286580903450346

23. Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y. Prevalence and causes of low vision and blindness in a japanese adult population: the Tajimi Study. Ophthalmology 2006;113(8):1354-62. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.04.022

24. Wu L, Sun X, Zhou X, Weng C. Causes and 3-year-incidence of blindness in Jing-An District, Shanghai, China 2001-2009. BMC Ophthalmol. 2011;11(10):1-6. http://dx.doi.org/10.1186/1471-2415-11-10

25. Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. Ophthalmology 2002;109(4):704-11. http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(01)01024-7

26. Verhoeven VJM, Wong KT, Buitendijk GHS, Hofman A, Vingerling JR, Klaver CCW. Visual consequences of refractive errors in the general population. Ophthalmology 2015;122(1):101-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.030

27. Avila M, Alves MR, Nishi M. As condições de saúde ocular no Brasil [homepage na Internet]. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia; 2015 [acesso em 2017 Mar 6]. Disponível em: http://www.cbo.net.br/novo/publicacoes/Condicoes_saude_ocular_IV.pdf

28. Global action plan 2014-2019 [homepage na Internet]. London: International Agency for the Prevention of Blindness [acesso em 2017 Mar 6]. Disponível em: http://www.iapb.org/advocacy/who-action-plan

29. Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Twelker JD. Interventions to slow progression of myopia in children. Cochrane Database Syst Rev 2011;12. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004916.pub3

30. Sun Y, Xu F, Zhang T, Liu M, Wang D, Chen Y, et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. PLoS One 2015;10(4): e0124535. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130646

31. Polling JR, Kok RGW, Tideman JWL, Meskat B, Klaver CCW. Effectiveness study of atropine for progressive myopia in Europeans. Eye 2016;30:998–1004. http://dx.doi.org/10.1038/eye.2016.78

32. Brodstein RS, Brodstein DE, Olson RJ, Hunt SC, Williams RR. The treatment of myopia with atropine and bifocals: a long-term prospective study. Ophthalmology 1984; 91(11):1373-79. http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(84)34138-0

33. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. Ophthalmology 2006;113(12):2285-91. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.062

34. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops. Ophthalmology 2016;123(2):391-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.004

35. Fang YT, Chou YJ, Pu C, Lin PJ, Liu TL, Huang N et al. Prescription of atropine eye drops among children diagnosed with myopia in Taiwan from 2000 to 2007: a nationwide study. Eye 2013;27(3):418–24. http://dx.doi.org/doi:10.1038/eye.2012.279

36. Tong L, Huang XL, Koh AL, Zhang X, Tan DTH, Chua WH. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. Ophthalmology 2009;116(3):572-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.020

37. Huang J, Wen D, Wang Q, McAlinden C, Flitcroft I, Chen Haisi, Saw SM, Chen Hao, Bao F, Zhao Y, Hu L, Li X, Gao R, Lu W, Du Y, Jinag Z, Yu A, Lian H, Jiang Q, Yu Y, Qu J, . Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network meta-analysis. Ophthalmology 2016;123(4):697-708. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.010

38. Lawwill T, Crockett S, Currier G. Retinal damage secondary to chronic light exposure, thresholds and mechanisms. Doc Ophthalmol. 1977;44(2):379–402. http://dx.doi.org/10.1007/BF00230089

39. Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. Invest Ophthalmol Vis. 1966;5(5):450–473. Disponível em: http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2128202

40. Wu J, Seregard S, Algvere PV. Photochemical damage of the retina. Surv Ophthalmol 2006; 51(5): 461–81. http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.06.009

41. ↲ Luu CD, Lau AMI, Koh AHC, Tan D. Multifocal electroretinogram in children on atropine treatment for myopia. Br J Ophthalmol 2005;89(2):151–153. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2004.045526

42. ↲ Kennedy RH, Dyer JA, Kennedy MA, Parulkar S, Kurland LT, Herman DC, McIntire D, Jacobs D, Luepker RV. Reducing the progression of myopia with atropine: a long term cohort study of Olmsted County students. Binocul Vis Strabismus Quart. 2000;15(3Suppl):281–304. Abstract disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reducing+the+progression+of+myopia+with+atropine%3A+a+long+term+cohort+study+of+Olmsted+County+students

43. ↲ McBrien NA, StellWK, Carr B. How does atropine exert its antimyopia effects? Ophthalmic Physiol Opt 2013;33(3):373–8. http://dx.doi.org/10.1111/opo.1205

44. ↲ ↲ ↲ McBrien NA, Moghaddam HO, Reeder AP. Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a non accommodative mechanism. Invest Ophthalmol Vis 1993;34(1):205–15. Disponível em: http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2179117

45. ↲ Stone RA, Lin T, Laties AM. Muscarinic antagonist effects on experimental chick myopia. Exp Eye Res 1991;52(6):755–8. http://dx.doi.org/10.1016/0014-4835(91)90027-C

46. ↲ Arumugam B, McBrien NA. Muscarinic antagonist control of myopia: evidence for M4 and M1 receptor-based pathways in the inhibition of experimentally-induced axial myopia in the tree shrew. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53(9):5827–37. http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-9943

47. ↲ Barathi VA, Chaurasia SS, Poidinger M, Koh SK, Tian D, Ho C et al. Involvement of GABA transporters in atropine-treated myopic retina as revealed by iTRAQ quantitative proteomics. J Proteome Res. 2014; 13(11):4647–58. http://dx.doi.org/10.1021/pr500558y

48. ↲ Gallego P, Martinez-Garcia C, Perez-Merino P, Ibares-Frias L, Mayo-Iscar A, Merayo-Lloves J. Scleralchangesinducedbyatropine in chicks as an experimental modelofmyopia. Ophthalmic Physiol Opt 2012;32(6):478–484. http://dx.doi.org/10.1111/j.1475-1313.2012.00940.x

Milton Ruiz Alves

http://orcid.org/0000-0001-6759-5289

http://lattes.cnpq.br/6210321951145266

Nicolas Chiu Ogassavara

http://lattes.cnpq.br/3520149452017072

Gustavo Victor de Paula Baptista

http://orcid.org/0000-0002-2916-205X

http://lattes.cnpq.br/4851190387659602